1941

Aus der Medizinischen Klinik
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. Cobet

Über Beeinflussung des Wasserversuches bei Männern durch Sexualhormone

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Vorgelegt von

Gerd Hunger
aus Zittau

Halle (Saale) 1941

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

1. Berichterstatter: Dozent Dr. Ratschow

2. Berichterstatter: Professor Dr. Grund

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 3./1. 4. 41.

Druck: Ostdeutsche Druckerei u. Verlagsanstalt, Halle (S.), Barfüßerstr. 14

Klinische und experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß die Keimdrüsenstoffe über ihre bekannten sexualspezifischen Eigenschaften hinaus den Ablauf der meisten Lebensvorgänge beeinflussen. Dadurch ist ihre therapeutische Indikationsbreite sehr erweitert worden. Waren diese Stoffe nach Klärung ihrer chemischen Struktur zunächst bestimmt, Ausfallserscheinungen der Keimdrüsen zu kompensieren, so weiß man heute, daß die Sexualhormone in der Behandlung vieler innerer Krankheiten Gutes leisten. Zunächst waren es bestimmte Gelenkerkrankungen, welche als Indikation hinzukamen. Ihnen folgten die peripheren Durchblutungsstörungen, die Stenokardie und besonders die postinfektiöse Myokardschwäche. Auch bestimmte Hochdruckformen können gut beeinflußt werden, ferner der Altersdiabetes und nach neuesten Berichten auch das Magenulcus. Experimente ergaben, daß die Tätigkeit jeder endocrinen Drüse nach künstlicher Zufuhr von Sexualhormonen im Sinne einer Mehr- oder Minderfunktion verschoben wird. So lassen sich im Stoffwechselgeschehen konstante Änderungen erzielen, das hämatopoetische System wird typisch beeinflußt, vor allem aber wurden an Herz- und Kreislaufsystem Befunde erhoben, welche den Sexualhormonen in der Behandlung dieser Krankheiten einen besonderen Platz einräumen. Die augenfälligsten Erfolge der Keimdrüsentherapie ergaben sich in der Behandlung von Gefäßerkrankungen. Übereinstimmend berichten alle Untersucher, daß fast alle Arten von Durchblutungsstörungen und ganz besonders solche mit ulcerierenden Prozessen durch kaum ein anderes Heilmittel so gut beeinflußt werden können wie mit Sexualhormonen. Experimentell stützen sich diese klinischen Beobachtungen auf die bekannten Experimente, nach denen es mit Sexualhormonen gelingt, eine Ergotaminnekrose bei weißen Ratten zu verhüten. Die

Keimdrüsenstoffe sind aber nicht nur vasoaktive Substanzen, sondern sie verbessern die Herzkraft selbst durch Anreicherung der energetischen Substanzen im Herzmuskel. Klinisch war bereits von guten Kennern der Herzkrankheiten (Edens) darauf hingewiesen worden, daß die Sexualhormone ähnlich wie die Digitalis den Herzschlag verlangsamen. Die chemische Verwandtschaft zu Digitoxigenin und Strophantidin ließ W. Straub den Gedanken aussprechen, daß man Kreislaufstoffe von besonderer Wirksamkeit erwarten dürfe, wenn es gelänge, Zucker in Sexualhormone einzuführen. Bei unseren experimentellen und klinischen Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkung der Keimdrüsenstoffe wurden wir wiederholt durch Beobachtungen dazu gedrängt, eine Ähnlichkeit in der Wirkung zwischen Digitalis und Keimdrüsenstoffen zu erwägen.

Wenn man die Einwirkung hoher Dosen von Sexualhormonen auf den Kreislauf an einer größeren Zahl von Kranken verfolgt, so ist zunächst eine Verlangsamung der Herzschlagfolge regelmäßig festzustellen. Vereinzelt konnten wir auch leichte Dekompensationen des Kreislaufs ohne Gabe von Digitaliskörpern durch Zufuhr von Keimdrüsenhormonen beheben. Bei diesen Kranken sank nicht nur die Herzfrequenz ab, ging nicht nur die Ruhedyspnoe zurück, sondern auch die Diurese kam in Gang. Bei längerer Gabe von Sexualhormonen sahen wir bei zwei Patienten das Auftreten eines Bigeminus, den wir elektrokardiographisch fixierten. Um diese Beobachtungen weiter zu verifizieren, war es erforderlich, sichere Feststellungen darüber zu machen, ob und inwieweit die Sexualhormone in den Wasserhaushalt eingriffen. Hierfür war weder ein gesunder Organismus geeignet, noch ein kreislaufkompensierter. Wir wissen ja, daß auch die Digitaliskörper am ausbalancierten kreislaufgesunden Organismus wirkungslos sind, andererseits wird beim Kreislaufkranken die Diurese auch durch Faktoren wie Diät und Bettruhe sehr leicht in Fluß gebracht. Wollte man etwas über die Beeinflussung des Wasserhaushaltes erfahren, so mußte derselbe unter gewisse Belastungen gesetzt werden. Voraussetzung solcher Belastung war ein sehr großes Vergleichsmaterial, um überhaupt Abweichungen beurteilen zu

können. Diese Voraussetzung erfüllt der Volhard'sche Wasserversuch, über den heute ein sehr großes Erfahrungsmaterial vorliegt, so daß er geeignet erscheint, Stoffe zu prüfen, von denen eine an sich geringe diuretische Wirkung erwartet wird.

Der Wasserversuch wurde zunächst zwar zur Prüfung der Höchstleistung der Niere angegeben, nicht aber zur Prüfung des Wasserhaushaltes. Erst später, als Volhard[1]) feststellte, daß der Verlauf der Wasserausscheidung wichtiger ist als die ausgeschiedene Menge, erkannte man, daß es sich bei Wasserbelastung viel weniger um eine Nierenfunktionsprüfung als um eine Prüfung der gesamten wasserbindenden und wasserhaltenden Gewebskräfte handelt. Wir setzen voraus, daß die zufälligen Faktoren, welche auf Größe und Ablauf der Wasserausscheidung Einfluß gewinnen können, heute bekannt sind. Von besonderer Wichtigkeit ist die zuerst von Munck gemachte Beobachtung über den Einfluß nervöser Komponenten. Beim Vagotoniker kann es deshalb zu einem völligen Sistieren der Wasserausscheidung in den ersten Stunden kommen.

Aber auch wenn man durch geeignete Wahl der Versuchspersonen und durch strengstes Einhalten gleicher Versuchsbedingungen die angegebenen Fehlerquellen zu beseitigen sucht, treten bei Wiederholungen immer noch starke Schwankungen im Ausfall der einzelnen Versuche auf, worauf Munck besonders hingewiesen hat, und ich kann das aus eigener Erfahrung nur bestätigen. Vielleicht finden diese starken Schwankungen eine Erklärung durch die von Henkel[2]) aufgezeigten Beziehungen zwischen Wetterlage und Wasserhaushalt, nach denen das Hypophysenzwischenhirnsystem als Angriffsort der Wetterwirkung zu betrachten ist. Daß neben physikalischen Faktoren wie Temperatur des Wassers, Liegen und Stehen, auch die verschiedensten Pharmaca den Ausfall des Wasserversuchs beeinflussen, hat Volhard im wesentlichen bereits geprüft und sichergestellt. Außerdem ist hormonale Ausgeglichenheit Voraussetzung für einen normalen Ausfall des Wasserversuchs. Beim Diabetes insipidus erfolgt trotz gesunder Nieren keine genügende Konzentration und eine weit überschießende Diurese. Bei hypophysärer Kachexie ergibt der Wasserversuch stärkste Ver-

zögerung und Verminderung der Wasserausscheidung, außerdem bestehen Hyposthenurie bzw. Isosthenurie. Ähnliche Störungen sind beim Morbus Addison und beim Myxödem beobachtet. Curschmann[3]) untersuchte deshalb die Beeinflussung des Wasserversuches durch Praephyson und stellte nach anfänglicher Diuresehemmung eine stark überschießende Ausfuhr fest, wodurch sich die Konzentrationskurve umkehrt. Gerade diese Beobachtungen bestärkten uns in der Vermutung, daß auch die Sexualhormone, deren vielfache Beziehungen zum Kreislauf bekannt sind, einen Einfluß auf den Verlauf des Wasserversuches haben konnten.

Diese Vermutung durch Versuche zu bestätigen, sie zu einer gesicherten Tatsache zu erheben, war deshalb nicht ganz leicht, weil bei den Wasserversuchen schon unter normalen Verhältnissen nach möglichster Ausschaltung aller Fehlerquellen, erhebliche Schwankungen auftreten. Es war deshalb die richtige Auswertung der Versuchsergebnisse besonders wichtig, um Täuschungen durch zufällige Abweichungen zu vermeiden und um tatsächliche Unterschiede mit statistischen Methoden auch rechnerisch sicherzustellen*). Dazu mußte eine möglichst große Zahl von Versuchen für die Beurteilung vorliegen. Bei der Durchführung erschien die Zahl von 85 Wassertagen groß, für eine strenge Auswertung ist sie noch recht klein.

Die Untersuchungen wurden zunächst an Männern durchgeführt. Geprüft wurde, inwieweit intramusculäre Gaben von 25 mg Testoviron und 5 oder 10 mg Progynon die Wasserausscheidung beim Volhard'schen Versuch beeinflussen.

Befunde

Es wurden drei Versuchsreihen durchgeführt. In der ersten wurden die Hormone zu Beginn des Wasserversuches, in der zweiten während des Versuches um 10 Uhr, in der dritten am Abend vor dem Versuche gegeben.

---

*) Zur Auswertung wurde das Buch von Koller: „Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" benutzt.

Testoviron

I. Injektionen zu Beginn des Versuches.

25 mg Tostoviron wurden früh 7 Uhr zu Beginn des Wassertages intramusculär gespritzt. In der Abb. I ist das Ergebnis 24 solcher Versuche zusammengefaßt und mit Normalversuchen verglichen*). Die Abbildung ist so entstanden, daß bei beiden Versuchsreihen die entsprechenden Urinfraktionen summiert wurden. So ergab sich also, welche Urinmenge von 24 Männern, die mit Testoviron behandelt waren, etwa in der 3. oder 5. halben Stunde nach Beginn des Versuches ausgeschieden wurde. Von diesen Zahlen wurden die Werte, die sich bei den 24 Normalversuchen ergeben hatten, abgezogen. Die entstandenen Differenzen sind auf der Abbildung aufgetragen. Die Kurventeile, die über der Null-Linie liegen, geben also eine vermehrte Ausscheidung nach Gabe von Testoviron wieder, während eine verminderte Ausscheidung nach Testoviron ein Absinken unter die Null-Linie bedingt. Es fällt nun sofort das starke Überwiegen der 9^{30}-Fraktion auf, die also zwei bis zweieinhalb Stunden nach der Injektion ausgeschieden wurde. Eine Nachprüfung mit den Methoden der Statistik zeigt, daß es sich hier nicht um eine zufällige Schwankung handeln kann, sie bestätigt den Augenschein und läßt uns als „statistisch gesicherte Tatsache" feststellen, daß etwa 2 Stunden nach einer intramusculären Einspritzung von 25 mg Testoviron eine vermehrte Wasserausscheidung einsetzt. Die Untersuchung der unter der Null-Linie liegenden Abweichungen am Anfang und am Ende des Versuches ergibt, daß diese innerhalb des Zufallbereiches liegen.

II. Injektionen während des Versuches.

In fünf anderen Fällen wurden 25 mg Testoviron um 10^{00} gespritzt, nachdem der Wasserversuch wie üblich um 7^{00} be-

*) Um die Möglichkeit einer Verzerrung der Ergebnisse durch Anpassung der Nieren an die kurzfristige Mehrbelastung beim Wasserversuch auszuschalten, lagen die Normalversuche teils eine Woche vor, teils eine Woche nach dem Versuch mit der Hormongabe.

Abb. I. 25 mg Testoviron vor Beginn des Versuches.

Differenzen gegen die Norm bei je 24 Fällen.

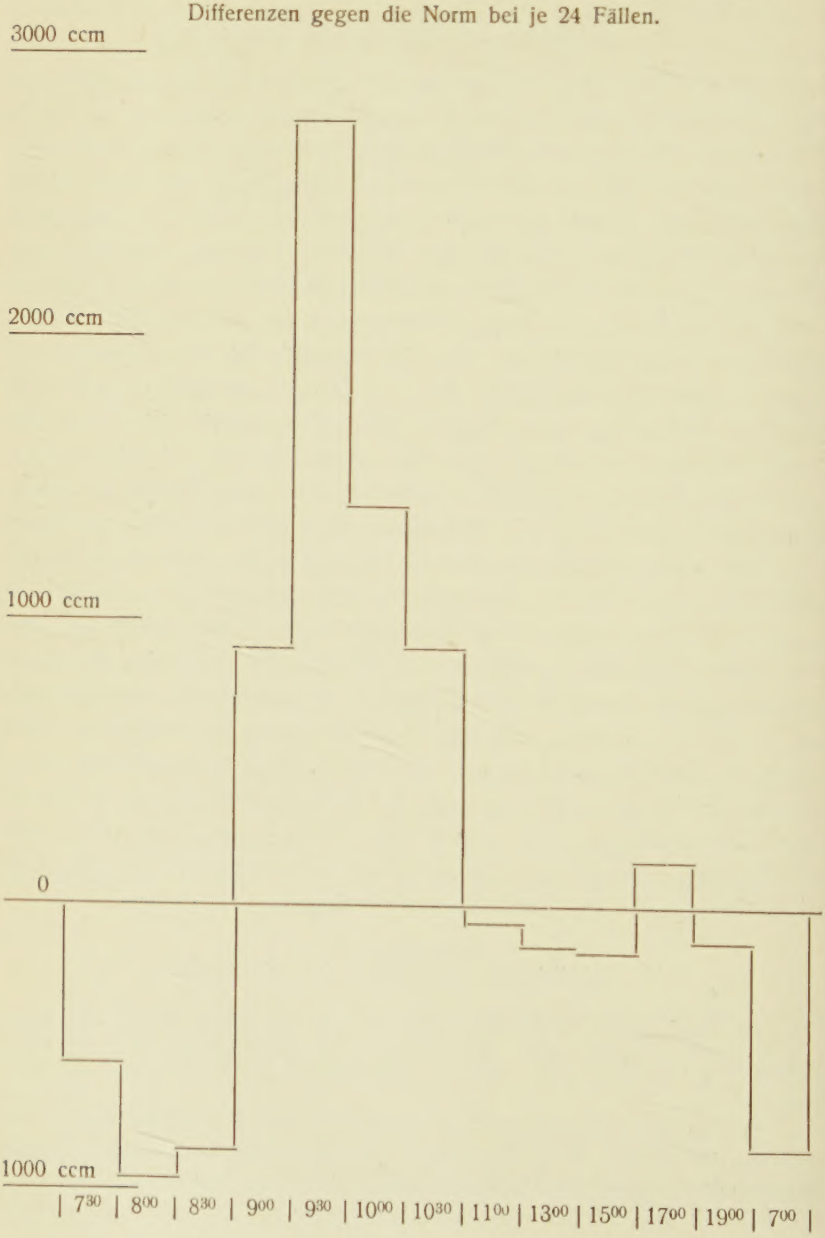
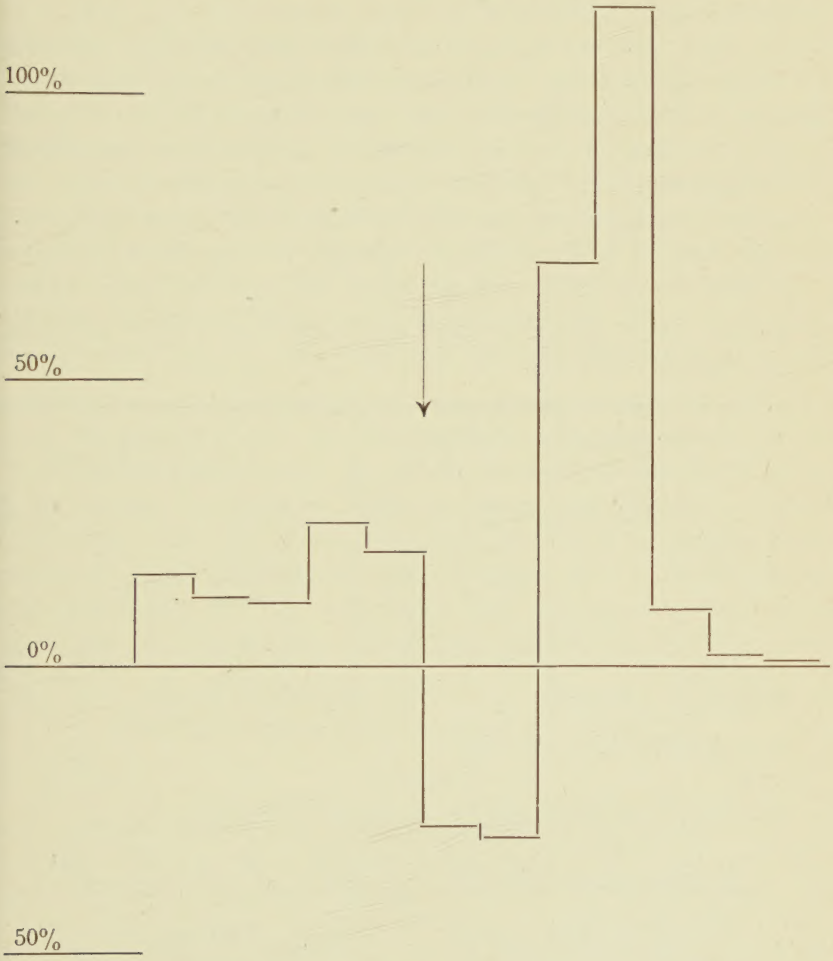


Abb. II. 25 mg Testoviron injiziert um 10^{00}.
Die Differenzen gegen die Norm sind in Prozenten ausgedrückt.



gonnen hatte. In diesem Falle (Abb. II) sind aus Gründen einer anschaulichen Darstellung die Differenzen gegenüber entsprechenden Normalversuchen in Prozenten aufgetragen; sonst

entspricht diese Abbildung in der Art ihrer Entstehung vollkommen der Abb. I. Wir sehen auch hier nach einer Latenzzeit mit einer verminderten Wasserausscheidung einen ganz ähnlichen Anstieg wie im vorigen Falle.

Weil die Rechnung, die entscheidet, ob hier eine zufällige Schwankung oder eine echte Abweichung vorliegt, in diesem Falle zahlenmäßig besonders einfach ist, wollen wir sie als Beispiel des angewendeten statistischen Verfahrens durchführen. Der Gedankengang ist folgender: Man bestimmt die Differenz der beiden Mittelwerte M_1 und M_2 und prüft bei den in diesem Falle in Frage kommenden 8 Freiheitsgraden, ob sie größer ist als 4,27*) mal σ Diff. σ Diff. ist bestimmt durch $\sqrt{\sigma_{M1}^2 + \sigma_{M2}^2}$ wobei σ_M den mittleren Fehler des Mittels bedeutet.

15-Uhr-Fraktion nach Injektion von 25 mg Testoviron um 10 Uhr			15-Uhr-Fraktion des Normalversuches		
Menge	(n—A)	(n—A)²	Menge	(n—M)	(n—M)²
1. 120 ccm	10	100	54 ccm	2	4
2. 125 „	15	225	50 „	—2	4
3. 125 „	15	225	50 „	—2	4
4. 96 „	—14	196	50 „	—2	4
5. 90 „	—20	400	56 „	4	16
M_1=556:5=111,2ccm		1146	M_2=260:5=52ccm		32

Arbeitsmittel A = 110 ccm.

Aus diesen Zahlen folgt für σ nach der Formel

$$\sqrt{\frac{(n_1 - A)^2 + (n_2 - A)^2 + .. + (n_n - A)^2 - n\,(M - A)^2}{n - 1}}$$

σ_1 = 16,86 ccm $\qquad$ σ_{M1} = 7,54 ccm

σ_2 = 2,83 „ $\qquad$ σ_{M2} = 1,27 „

Daraus folgt für σ Diff. = 7,63. Das 4,27fache beträgt 32,6. Die Differenz der Mittelwerte M_1 und M_2 ist mit 59,2 größer

*) Die Zahl 4,27 entnimmt man einer Tabelle.

als dieser Wert. So zeigt die Rechnung, daß auch diese vermehrte Ausscheidung, die hier 2–3 Stunden nach der Injektion auftritt, als statistisch gesichert bezeichnet werden darf.

Hier mit einem leichten Lächeln die Rechnung als überflüssig abzutun und zu meinen, daß man das auch aus der Kurve allein hätte ablesen können, wäre eine falsche Einstellung zu diesen Dingen. Es ist kein Zweifel, daß jede Wissenschaft durch die Einführung quantitativer Methoden ungeheuer befruchtet worden ist. In den letzten Jahren sind nun die etwas komplizierten Rechenverfahren, die man zur Bearbeitung biologischer Probleme braucht, in eine Form gebracht worden, in der sie auch der auf mathematischem Gebiete nicht besonders Vorgebildete ohne größere Schwierigkeiten anwenden kann und wohl auch muß, wenn seinen Ergebnissen wissenschaftlicher Wert zukommen soll.

In diesem Zusammenhang sei auf eine Arbeit von Köhler und Jenninger[1]) über die Steigerung der Salyrgandiurese durch Praephyson hingewiesen. Die Verfasser haben aus einigen Fällen Folgerungen gezogen, die sie als bewiesen hinstellen, über deren Zutreffen oder Nichtzutreffen aber aus dem veröffentlichten Material keine sicheren Schlüsse zu ziehen sind. Die Veröffentlichung dieses Artikels zeigt, wie weit wir noch von der allgemeinen Einführung statistischer Methoden entfernt sind.

III. Injektionen am Vorabend des Versuches.

Tabelle I.

Gesamtsumme der Wasserausscheidung bei 24 Fällen gemessen in ccm.

nach 4 Stunden	nach 12 Stunden	nach 24 Stunden
1. 33955	41795	48548
2. 37429	45085	51018
3. 10,2%	7,9%	5,1%

Die erste Zeile enthält die Werte beim Normalversuch, die zweite Zeile nach Injektion von 25 mg Testoviron zu Beginn

des Versuchs. Die dritte Zeile zeigt die prozentuale Zunahme nach Testoviron.

Obgleich die gesamte Mehrausscheidung nach Testovirongaben in den ersten fünf Stunden erfolgt, ist auch, wie die Tabelle I zeigt, die nach 12 Stunden ausgeschiedene Menge um 7,9% gegen der Norm erhöht.

Eine Versuchsreihe sollte nun entscheiden, ob eine verminderte Ausscheidung stattfindet, wenn abends Testoviron gespritzt und am anderen Morgen ein Wassertag durchgeführt wird. Die Differenzen der Halbstundenportionen von 7^{00} bis 11^{00} gegenüber den normalen Vergleichsversuchen, gemessen in ccm, ergaben folgende Werte: -85, -100, 6, -290, -350, -18, -110, 30. Die Auswertung dieser Zahlenreihe ergibt, daß es sich nicht um einen gesicherten Unterschied handelt. Es wird wohl eine verminderte Ausscheidung wahrscheinlich gemacht, doch reicht das vorliegende Material nicht aus, eine sichere Aussage darüber zu machen.

Es sei hier noch erwähnt, daß bei zwei Wasserversuchen, die am Tage nach einem Cyrenstoß durchgeführt wurden, eine deutliche Verminderung der Wasserausscheidung feststellbar war. Wenn es auch falsch wäre, aus diesem Befund an zwei Fällen irgendwelche Schlüsse ziehen zu wollen, so sprechen sie keinesfalls gegen die Annahme, daß auch auf diesem Gebiete das Cyren trotz seines grundsätzlich andersartigen chemischen Aufbaues eine den Sexualhormonen ähnliche Wirkung hat. Weitere Versuche wären nötig, diese Annahme zur Sicherheit zu erheben.

Progynon

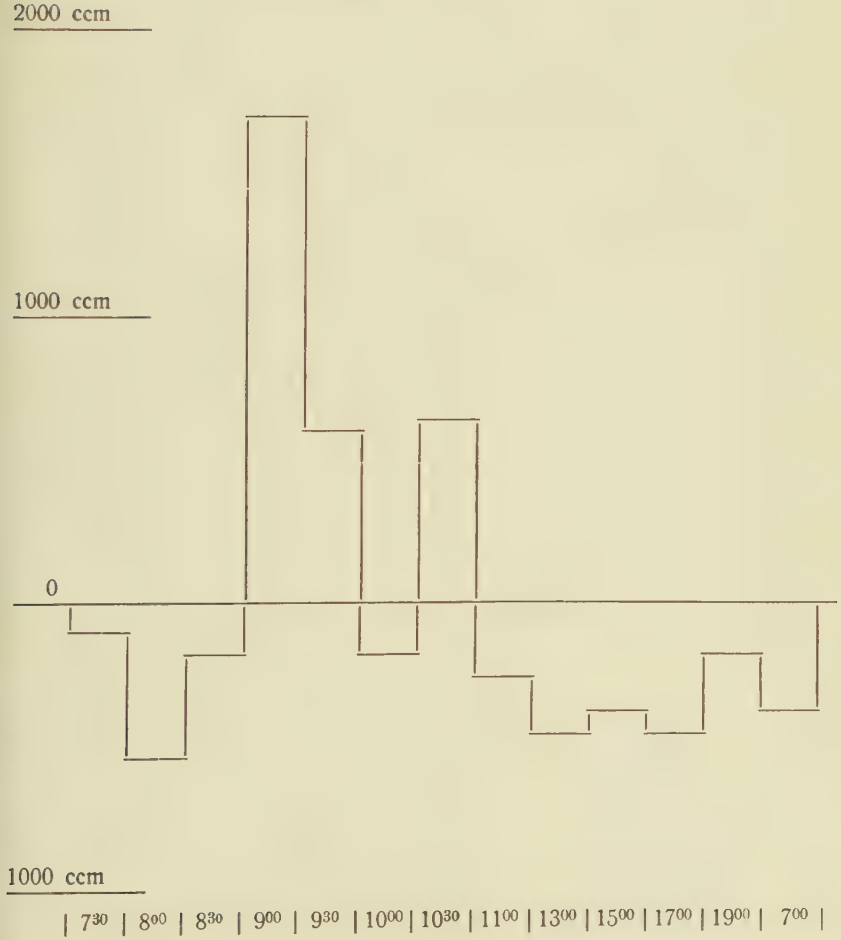
Mit Progynon wurden die gleichen Versuche wie beim Testoviron durchgeführt. Es wurden dabei teils 5 mg, teils 15 mg Progynon verwendet. Ein Unterschied in der Wirkung konnte nicht festgestellt werden.

I. Injektionen zu Beginn des Versuches.

Die Abb. III entspricht der Abb. I. Hier springt der starke Anstieg der Ausscheidung bei der 9^{00}-Fraktion ins Auge. Zu-

nächst wird wohl jeder in dieser Zeichnung einen sicheren Beweis für die Beeinflussung der Wasserausscheidung durch Progynon sehen. Doch zeigt hier die Rechnung überraschenderweise, daß auch diese ziemlich große Abweichung bei den 15 untersuchten Fällen noch im Zufallsbereich liegt. So besteht zwar nach diesen Versuchsergebnissen eine erhebliche Wahrscheinlich-

Abb. III. Progynon vor Beginn des Versuches.
Differenzen gegen die Norm bei je 15 Fällen.



keit, daß Progynon steigernd auf die Wasserausscheidung wirkt, doch bedarf es weiterer Versuche, um eine endgültige Entscheidung darüber fällen zu können.

II. Injektionen während des Versuches.

Bei der Injektion um 10^{00} läßt sich nicht einmal aus der Kurve eine vermehrte Ausscheidung feststellen. Somit entfällt eine weitere Prüfung.

Auffällig ist, daß auch in diesem Falle ebenso wie in allen durch die Abbildung erläuterten Versuchen, im Anschluß an die Injektion eine Verminderung der Ausscheidung zu beobachten ist. Statistisch zu sichern ist sie bei den vorliegenden Versuchszahlen noch nicht, doch scheint es sich um eine echte Abwandlung zu handeln. Es ist durchaus zu vermuten, daß das „psychische Trauma", das eine Injektion für den Patienten immer wieder darstellt, sich in einer verminderten Wasserausscheidung auswirken kann. Wie stark psychische Erregungen die Wasserausscheidung beeinflussen können, zeigte „quantitativ" der einzige Versuch, den wir verworfen haben. Es handelte sich um einen Mann, für den an diesem Vormittag eine sehr bedeutsame Entscheidung fiel. Die Wasserausscheidung betrug trotz einer Testovironspritze von 25 mg bis 11^{00} nur 114 ccm, die in zwei Portionen ausgeschieden wurden, während der vorhergehende Normversuch eine Ausscheidung von 1070 ccm in 8 Portionen ergeben hatte.

III. Injektionen am Vorabend des Versuches.

Tabelle II.

Gesamtsumme der Wasserausscheidung bei 15 Fällen gemessen in ccm.

nach 4 Stunden	nach 12 Stunden	nach 24 Stunden
1. 20418	26201	31043
2. 22190	26582	31067
3. 8,7%	1,45%	0,07%

Die erste Zeile enthält die Werte beim Normalversuch, die Zeile 2 nach einer Injektion von Progynon bei Beginn des Versuches, und die Zeile 3 zeigt die prozentuale Zunahme nach Progynon. Aus dieser Tabelle ergibt sich, daß eine verminderte Ausscheidung kaum zu erwarten ist, wenn man abends Progynon spritzt und am nächsten Morgen einen Wasserversuch anstellt. Der Versuch bestätigt die Vermutung.

Eine nennenswerte Verschiebung der Lage der größten Fraktion oder eine Veränderung des allgemeinen Verlaufes des Wasserversuches wurde duch die hier angewendeten Hormonmengen nicht herbeigeführt.

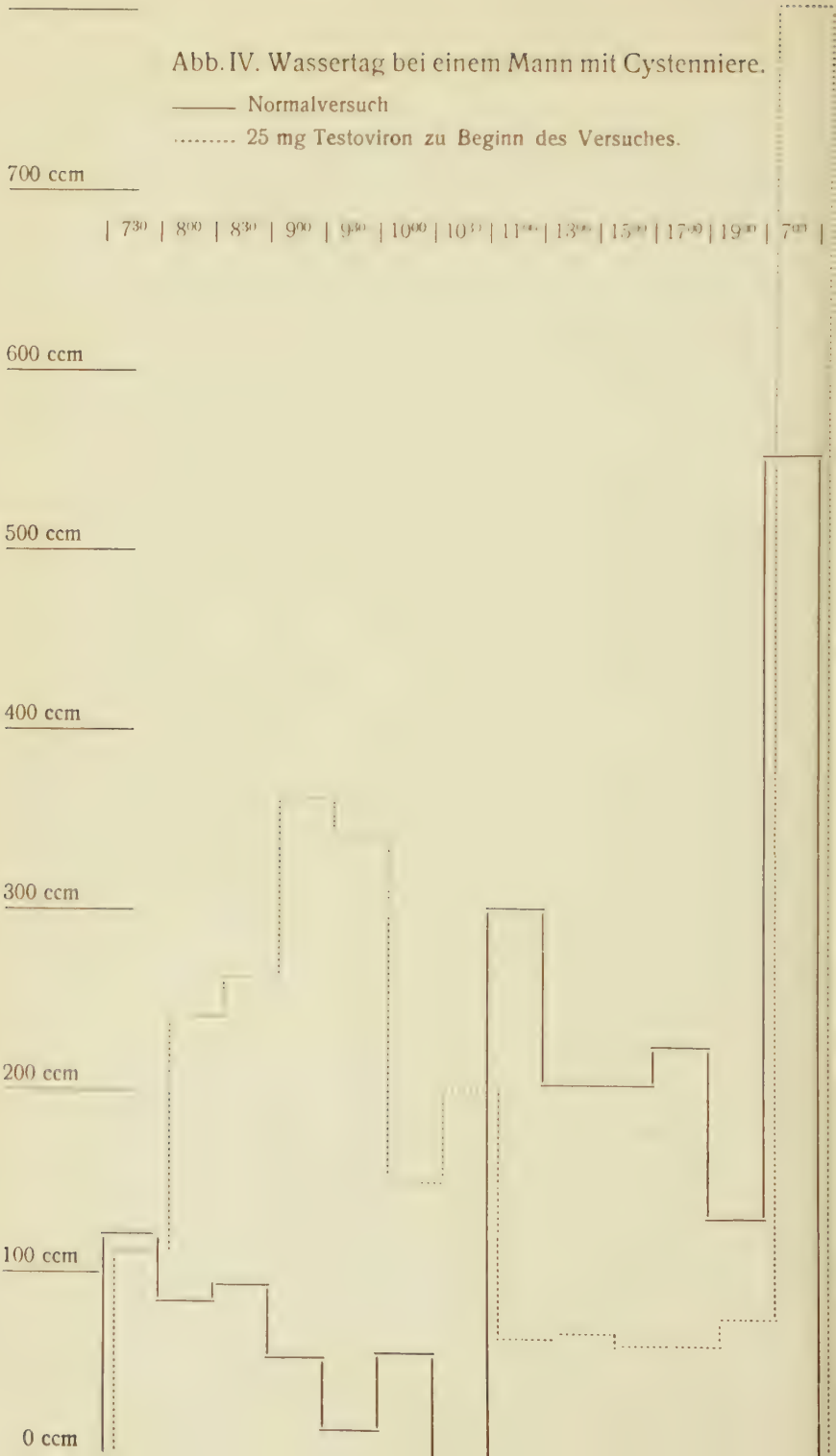
Ich möchte noch einen Einzelfall anführen, der uns bei der Deutung und Auswertung der Ergebnisse von Wert sein wird. Es wurden auch Versuche bei einem 18jährigen Mann mit doppelseitiger Cystenniere durchgeführt. In der Abb. IV zeigt die ausgezogene Linie den Verlauf dieses Normalversuches, während die gestrichelte Linie den Ausfall nach 25 mg Testoviron zu Beginn des Versuches darstellt. Auffällig ist beim „Normalversuch" die Verlagerung der stärksten Ausscheidung vom Vormittag auf Nachmittag. Durch Testoviron erfolgt nun zunächst eine Angleichung an die normale Art der Ausscheidung. Doch zeigen sich bei näherer Betrachtung zwei auffällige Tatsachen. Einmal die außerordentliche Größe der ausgeschiedenen Gesamtmenge. Es ist mit 2797 ccm die größte, die hier überhaupt beobachtet wurde. Der andere auffällige Punkt ist die abnorm hohe Ausscheidung in der Nacht, die 800 ccm beträgt und sich so weit über den Durchschnitt aller übrigen Fälle erhebt, der bei 270 ccm liegt.

In anderen Versuchen wurden Männer, deren Tagestrinkmenge zwischen 1000 und 1500 ccm lag, mit Testoviron und Progynon behandelt. Es wurde hier im allgemeinen eine viel größere Steigerung der Wasserausscheidung beobachtet. Möglicherweise beruht das auf dem längeren Verweilen der Hormone im Körper, während sie beim Wasserversuch zusammen mit den großen Wassermengen ziemlich rasch ausgeschieden werden. Doch hat es keinen Sinn, zwischen den einzelnen

Abb. IV. Wassertag bei einem Mann mit Cystenniere.

——— Normalversuch

..... 25 mg Testoviron zu Beginn des Versuches.



Mengen Vergleiche zu ziehen. Um in quantitativer Hinsicht zu statistisch gesicherten Ergebnissen zu kommen, braucht man auf diesem Gebiet Versuchszahlen, die über 1000 liegen.

Besprechung der Ergebnisse

Diese ausschließlich an Männern durchgeführten Versuche zeigen eine eindeutige Überlegenheit des Testovirons über das Progynon im Hinblick auf die hier untersuchte diuretische Wirkung. Nun erhebt sich sofort die Frage: Ist es das gleichgeschlechtliche Hormon, das die stärkere Wirkung hat, oder ist es die Substanz des Testovirons in ihrer chemischen Eigenart, an die diese Wirkung gebunden ist? Ein Parallelversuch mit Frauen wird hier eine Klärung bringen.

Wenn wir jetzt versuchen, einen Einblick zu gewinnen, wie im einzelnen die geschilderte Wirkung des Testovirons zustande kommt, so zeigen sich im Körper vier Angriffspunkte.

1. Beeinflussung der zentralen Regulationsstelle für den Wasserhaushalt im Hypophysenzwischenhirnsystem.

Es ist ja anzunehmen, daß ebenso wie die Vorderlappenhormone einen Einfluß auf die Produktion der Sexualhormone haben, bei der vielfältigen Koppelung aller Vorgänge im Körper auch umgekehrt Zufuhr von Sexualhormonen den Vorderlappen der Hypophyse beeinflußt und offenbar anregt, wofür ja die gesteigerte Wasserausscheidung spricht. Dies tritt wenigstens dann ein, wenn die Hormone in einmaligen hohen Dosen zugeführt werden. Ob eine länger dauernde Anwendung die gleiche Wirkung haben würde, erscheint fraglich. Es ist dann nach den bisherigen Erfahrungen im Gegenteil mit dem Eintreten einer Dämpfung der Hypophysenvorderlappenfunktion zu rechnen, woraus dann ein Überwiegen des Hinterlappenstoffes Adiuretin resultieren würde.

2. *Leistung und Tonussteigerung der Muskulatur der ableitenden Harnwege.*

Eine genauere Betrachtung des angeführten Falles von Cystenniere zeigt, daß gerade die Muskulatur der Niere offenbar in besonders hohem Maße durch Testoviron beeinflußt wird.

Beim Normversuch konnten sich die Cysten, die über Nacht teilweise entleert waren, auffüllen. Erst nach ihrer vollständigen Auffüllung setzte um 11^{00} eine verstärkte Ausscheidung ein (Abb. IV). Anders ist es nach der Testoviron-Injektion. Bemerkenswert ist hier einmal die scheinbare Normalisierung des Wasserversuches und die abnorm hohe Ausscheidung in der Nacht. Diese beweist, daß es sich um eine nur scheinbare Normalisierung handelt, daß tatsächlich aber die Niere tagsüber die an sie gestellten Anforderungen nicht erfüllen kann, daß deshalb der größere Teil des zugeführten Wassers erst in der Nacht ausgeschieden wird. Die gewaltige Mehrausscheidung gegenüber dem Normalversuch in den ersten vier Stunden kann also nicht wesentlich auf einer erhöhten Sekretionsleistung beruhen. Die muskuläre Wirkung des Testovirons ermöglicht hier eine Deutung. Durch seine Einwirkung haben die Cysten einen höheren Tonus bekommen. Eine weitere Auffüllung ist nicht möglich. Die überschießende Ausscheidung in den ersten vier Stunden kann, wie oben gezeigt wurde, bei den insuffizienten Nieren nicht wesentlich auf einer erhöhten Sekretionsleistung beruhen, sondern sie spricht dafür, daß es sogar zu einem Auspressen der Cysten unter der Wirkung des Testovirons kommt.

Dieser Muskeleffekt ist uns durch die Arbeiten von Schuhmann[5]) verständlich geworden. Dort wird gezeigt, daß es nach Gaben von Testoviron zu einer Anreicherung von Glykogen in der gesamten glatten und quergestreiften Muskulatur kommt. Diese Vermehrung der Betriebsstoffe bewirkt eine Leistungssteigerung. Lipros[6]) konnte diese Leistungssteigerung anschaulich nachweisen, indem er zeigte, daß durch Testovirongaben der Urinstrahl kräftiger wurde.

So ist also sicher die vermehrte Ausscheidung nach Testoviron zum Teil Muskeleffekt. Durch die Leistungssteigerung

der glatten Muskulatur der gesamten kontraktilen Elemente der ableitenden Harnwege kommt es zu einer vermehrten Ausscheidung vor allem, wenn der Reiz des vermehrten Wasserangebotes hinzukommt.

3. Sind Sexualhormone zugleich Nierenhormone?

Forschungen von Selye[7]) und Korenchevsky[8]) deuten darauf hin, daß Testoviron sich in seiner spezifischen Wirkung nicht auf die Sexualsphäre beschränkt, sondern die Nieren mit einschließt.

Selye konnte in Tierversuchen überzeugend darlegen, daß Testoviron — im Gegensatz zu anderen Sterinen — eine ganz spezifische Wirkung auf die Nieren ausübt. Bei Ratten und Mäusen ließ sich nach längerer subkutaner Injektion regelmäßig eine erhebliche Vergrößerung des Nierengewichtes feststellen. Auch histologische Veränderungen ließen sich nachweisen. Es traten nämlich deutliche Hypertrophien auf an den äußeren Epithelien der tubuli contorti erster und zweiter Ordnung. Die Frage, ob es sich dabei um eine „Arbeitshypertrophie" auf Grund einer Umstellung im Stoffwechsel, oder um eine unmittelbare Beeinflussung des Nierengewebes handelt, bleibt hier zunächst noch offen.

Korenchevsky hatte gezeigt, daß die Entfernung der Keimdrüsen bei männlichen — nicht aber bei weiblichen — Ratten zu kleinen „Kastratennieren" führt, in denen sich durch histologische Untersuchung eine Abnahme der Größe der tubuli contorti feststellen ließ. In neueren Arbeiten zeigte er, daß sich diese Unterentwicklung bei männlichen Tieren durch Verabreichung von Testoviron und Androsteron ausgleichen läßt und daß bei weiblichen Tieren diese Hormone sogar eine Hypertrophie der Nieren bewirken, die nach seinen histologischen Untersuchungen im wesentlichen auf einer Hypertrophie der Zellen der tubuli contorti beruht. K. sieht in den männlichen Sexualhormonen Stoffe, die ausgesprochen anregend auf die Entwicklung der Nieren wirken. Er spricht direkt von „nephrotropen Hormonen". Die engen entwicklungsgeschichtlichen Zu-

sammenhänge zwischen Nieren und Keimdrüsen lassen eine solche doppelte Funktion der Sexualhormone durchaus erklärlich erscheinen. Das Auftreten einer so besonders starken Wirkung des Testovirons in dem Fall von Cystenniere, ohne daß Änderungen von ähnlich hohem Maße an anderen Organsystemen feststellbar wurden, spricht für diese Auffassung.

Korenchevsky spricht auf Grund seiner *Tierversuche* die Hoffnung aus, in den männlichen Geschlechtshormonen das physiologische Stimulans gefunden zu haben, mit dem es gelingen müsse, den bekannten circulus vitiosus der Nierenkrankheiten zu durchbrechen. Unsere Versuche, die am *Menschen* durchgeführt wurden, zeigen, daß weder mit Testoviron noch mit Progynon ein durchschlagender Erfolg zu erwarten ist. Doch scheint es auch nach den hier mitgeteilten Versuchsergebnissen aussichtsreich, die männlichen Sexualhormone bei Nierenkrankheiten als unterstützende Therapie anzuwenden.

4. Die Durchblutungssteigerung.

Während beim Testoviron Muskeleffekt und „nephrotrope Wirkung" den entscheidenden Anteil an der Steigerung der Diurese haben, liegen beim Progynon die Verhältnisse ganz anders. Korenchevsky konnte in seinen Tierversuchen zeigen, daß die längere Verabreichung von Ostradiolestern zu degenerativen Erscheinungen an der Niere führt, die in der Grenzschicht zwischen Mark und Rinde besonders ausgeprägt waren. Neben dieser toxischen Wirkung konnte K. noch eine deutliche Hyperämie nachweisen. Die verstärkte periphere Durchblutung ist ja eine bekannte Wirkung der Sexualhormone. In den einleitenden Erörterungen sind dafür charakteristische Beispiele angeführt. Diese verstärkte Durchblutung der Niere wäre beim Progynon dann auch der Grund für eine Steigerung der Diurese.

Zusammenfassung

1. Auf Grund der Versuche kann eine vermehrte Ausscheidung von Urin zwei bis fünf Stunden nach intramuskulärer Injektion von 25 mg Testoviron als statistisch gesicherte Tat-

sache festgestellt werden. Bei 24 Versuchen betrug die Vermehrung der gesamten Menge in den ersten vier Stunden durchschnittlich 10,2%, in den ersten zwölf Stunden 7,9%.

2. Es konnte wahrscheinlich gemacht werden, daß nach einer Injektion von 25 mg Testoviron, die am Vorabend eines Wassertages gegeben wurde, an dem Tage selbst eine verminderte Ausscheidung stattfindet.
3. Eine vermehrte Ausscheidung nach der Injektion von 5 oder 10 mg Progynon ließ sich wahrscheinlich machen, wenn die Spritze früh zu Beginn des Wassertages gegeben wurde. Statistisch sichergestellt werden konnte sie nicht. Wurde die Injektion während des Versuches um 10^{00} gegeben, so fand sich kein Anhalt für eine vermehrte Ausscheidung. Bei 15 Versuchen betrug die Vermehrung der Gesamtmenge des ausgeschiedenen Urins in den ersten 4 Stunden 8,7%, in den ersten 12 Stunden 1,34%.

Die moderne Therapie in der inneren Medizin räumt der Anwendung von Sexualhormonen einen immer breiteren Raum ein. Ganz besonders bewähren sie sich bei den peripheren Durchblutungsstörungen, aber auch bei leichtem Kreislaufversagen, wenn sich eine digitalisartige Wirkung der Sexualhormone weiter sichern ließ. Für eine solche sprechen eine Verlangsamung der Herzschlagfolge und eine allgemeine Steigerung der Durchblutung, die nach Matthes mit einer verbesserten Sauerstoffutulisation einhergeht. Die hier vorliegenden Versuche erbrachten den Beweis, daß sich zu diesen Faktoren ein vierter gesellt, der die Diurese begünstigt, eine Tatsache, die vielleicht mehr als die bisherigen im Sinne einer Digitaliswirkung zu werten wäre.

So fügen sich die Ergebnisse dieser Arbeit ein in die Auffassungen über die digitalisartige Wirkung der Sexualhormone. Sie bestätigen erneut, daß zwischen Sexualhormonen und Digitaliskörpern nicht nur eine zufällige chemische Ähnlichkeit besteht, sondern auch eine gewisse Gleichheit in der Wirkung auf den Organismus vorhanden ist.

Literatur

1. Volhard u. Becher. Die klinischen Methoden der Nierenfunktionsprüfung.
2. Henkel. Forschungen und Fortschritte 1940, Nr. 25/26: Die Wirkung des Föhns im menschlichen Körper.
3. Curschmann. Klin. Wochenschrift 1939, Nr. 46, S. 1210: Praehypophyse und Nierenfunktion.
4. Köhler und Jenninger. Klin. Wochenschrift 1940, S. 949.
5. Schuhmann. Klin. Wochenschr. 1939, S. 925.
   „ Klin. Wochenschr. 1939, S. 1214.
6. Lipros. Münch. med. Wochenschr. 1938, S. 1668: Die Stoffwechselkrankheiten, Berichte der Dresdener Akademie. 1940. Theod. Steinkopff, Dresden.
7. Selye, Hans. Journ. of. Urol. 2, Nr. 2, 1939: „The effect of testosterone on the kidney".
8. Korenchevsky, V. British Medical Journal 1940, S. 445: „Kidneys and sex hormones".

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozenten Dr. Ratschow für die Überlassung des Themas und die gegebenen Anregungen bei der Abfassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Am 6. Oktober 1914 wurde ich, Gerd Hunger, als Sohn des Oberstudiendirektors Dr. Hunger in Dresden geboren. Nach bestandener Reifeprüfung am Staatsrealgymnasium in Zittau leistete ich zunächst in Blankensee den Arbeitsdienst ab und diente dann ein Jahr freiwillig bei der Wehrmacht. Darauf studierte ich drei vorklinische Semester in Würzburg und zwei weitere in Rostock, um dort am 11. April 1938 die ärztliche Vorprüfung abzulegen. Nach einem weiteren Rostocker Semester absolvierte ich je ein Semester in Innsbruck und in München und zwei weitere in Leipzig, worauf ich dort am 17. Juni 1940 die ärztliche Prüfung ablegte.

Meine vorklinischen Lehrer waren die Herren Professoren
in Würzburg: Petersen, Wöhlisch, Harms, Dimmroth;
in Rostock: Neubert, Wachholder.

Meine klinischen Lehrer waren die Herren Professoren
in Rostock: Curschmann, Lehmann, Hansen;
in Innsbruck: Breitner, Lange, Hauptmann;
in München: Straub, Magnus, Schittenhelm;
in Leipzig: Bürger, Catell, Dresel, Gros, Hochrein, Lange, Raestrup, Rieder, Schröder, Spiethoff.